

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-507338

(P2001-507338A)

(43) 公表日 平成13年6月5日(2001.6.5)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード* (参考)
A 6 1 K 31/568		A 6 1 K 31/568	
31/663		31/663	
A 6 1 P 3/14		A 6 1 P 3/14	
19/08		19/08	
19/10		19/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 15 頁)			

(21) 出願番号 特願平10-524753
(86) (22) 出願日 平成9年11月21日(1997.11.21)
(85) 翻訳文提出日 平成11年5月12日(1999.5.12)
(86) 国際出願番号 PCT/US97/21306
(87) 国際公開番号 WO98/23274
(87) 国際公開日 平成10年6月4日(1998.6.4)
(31) 優先権主張番号 60/031, 734
(32) 優先日 平成8年11月25日(1996.11.25)
(33) 優先権主張国 米国 (US)
(31) 優先権主張番号 60/032, 341
(32) 優先日 平成8年12月4日(1996.12.4)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 メルク エンド カンパニー インコーポ
レーテッド
アメリカ合衆国、ニュージャージー
07065, ローウェイ, イースト リンカー
ン アヴェニュー 126
(72) 発明者 シュミット, アズリエル
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
07065, ローウェイ, イースト・リンカー
ン・アベニュー・126
(74) 代理人 弁理士 川口 義雄 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 疾患を治療するために同時投与されるアンドロゲン物質とビスホスホン酸物質

(57) 【要約】

ビスホスホン酸あるいはその製薬学的に許容しうる塩による骨吸収疾患の予防および/あるいは治療において経験される自然骨形成の抑制が、アンドロゲン物質の併用投与によって克服される。

(2)

【特許請求の範囲】

1. その必要のある患者に有効量のビスホスホン酸あるいはその製薬学的に許容しうる塩と有効量のアンドロゲンを投与することを含む、骨吸収に関わる疾患の予防および／あるいは治療のための方法。
2. 治療される骨吸収疾患が骨粗しょう症、パジェット病、悪性高カルシウム血症、歯周疾患、関節弛緩性あるいは転移性骨疾患である、請求項1に記載の方法。
3. 予防および／あるいは治療される骨吸収疾患が骨粗しょう症である、請求項2に記載の方法。
4. ビスホスホン酸塩がアレンドロネートである、請求項1に記載の方法。
5. アンドロゲンがテストステロンである、請求項4に記載の方法。
6. ビスホスホン酸塩がアレンドロネートである、請求項2に記載の方法。
7. アンドロゲンがテストステロンである、請求項6に記載の方法。
8. ビスホスホン酸塩がアレンドロネートである、請求項3に記載の方法。
9. アンドロゲンがテストステロンである、請求項8に記載の方法。
10. 有効量のビスホスホン酸あるいはその製薬学的に許容しうる塩、有効量のアンドロゲン、および製薬学的に許容しうる担体を含む製薬製剤。
11. ビスホスホン酸塩がアレンドロネートである、請求項7の製剤。
12. アンドロゲンがテストステロンである、請求項11に記載の製剤。
13. アンドロゲンを同時投与することを含む、ビスホスホン酸あるいはその製薬学的に許容しうる塩による骨吸収疾患の予防および／あるいは治療中の自然骨形成の抑制を克服する方法。
14. ビスホスホン酸塩がアレンドロネートである、請求項13に記載の方法。
15. アンドロゲンがテストステロンである、請求項14に記載の方法。

(3)

【発明の詳細な説明】

疾患を治療するために同時投与されるアンドロゲン物質とビスホスホン酸物質
関連出願の前後参照

本出願は、1996年11月26日付けの仮出願第60/031,734号および1996年12月4日付けの仮出願第60/032,341号に基づく非仮出願である。

発明の要旨

本発明は、カルシウムあるいはリン酸塩の代謝に関わる疾患の予防および／あるいは治療のための新規方法に関する。特に、アンドロゲンとビスホスホン酸あるいはその製薬学的に許容しうる塩を、単一薬剤組成物中に配合して投与するかあるいは別個の単位としてほぼ同時に投与することによる、骨吸収に関わる疾患、中でも骨粗しょう症、パジェット病、悪性高カルシウム血症、歯周疾患、関節弛緩性および転移性骨疾患の予防および／あるいは治療に関する。

本発明はまた、アンドロゲン活性を持つ物質と、ビスホスホン酸あるいはその製薬学的に許容しうる塩を組合わせた製薬製

剤に関する。

本明細書の以下の部分において、「ビスホスホン酸」という用語は、当該酸あるいはその製薬学的に許容しうる塩を意味する。

発明の背景

いくつかのビスホスホン酸が当該技術において既知であり、骨吸収に関わる疾患の治療において有効であることが知られている。残念なことに、それらは同時に全体的な骨形成も抑制する。成長ホルモン、TGF- β 1、副甲状腺ホルモンあるいは米国特許第5,118,667号に記述されているトランスホーミング増殖因子(TGF β)の注射のような、ビスホスホン酸によって抑制された骨形成を刺激する試みが為されてきた。これらの試みはいずれも成功していないか、あるいは患者において広く使用されてはならず、動物で部分的に成功しただけであった。最も重要な点は、これらの物質の使用は多数の作用を持つ化合物の毎日の注射を含むということである。ビスホスホン酸と成長ホルモン分泌促進物質の組

(4)

合せは第WO／11029号においても報告されている。

やはり骨吸収を防ぐことが知られているエストロゲンと、骨

吸収を刺激するアンドロゲンの組合せも試みられている (Davisら、1996 Maturittas 21:227-236; Raiszら、1996 J. Clin. Endocrinol. Metab. 81:37-43; および Wattsら、1995 Obstet-Gynecol. 85:529-537)。しかし、これらの試験の結果からは、強力な非ホルモン性骨形成阻害因子の存在下でアンドロゲンが骨の形成を刺激するかどうか明らかでない。実際に、ビスホスホン酸であるチルドロネートが副甲状腺ホルモンの同化作用を阻害することが報告されている (Delmas, Bone, 16 (6), 603-610 (1995))。

そこで、本発明により、ビスホスホン酸とアンドロゲンの投与を含み、それによってアンドロゲンが誘発する正常な骨形成を損なうことなく骨吸収を予防する、骨吸収に関わる疾患の予防および／あるいは治療のための新しい方法が提供される。

発明の詳細な説明

本発明の骨吸収に関わる疾患の予防および／あるいは治療の新規方法は、その必要のある患者に有効量のビスホスホン酸と有効量のアンドロゲンを投与することを含む。

本発明の新しい組合せによって予防および／あるいは治療することができる骨吸収に関わる疾患状態は、骨粗しょう症、パジェット病、悪性高カルシウム血症、歯周疾患、関節弛緩性および転移性骨疾患、特に骨粗しょう症である。

本発明の新規方法および製剤における有効成分として使用しうるビスホスホン酸の例は次のものを含む：

4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン-1, 1-ビスホスホン酸；

N-メチル-4-アミノ-ヒドロキシブチリデン-1, 1-ビスホスホン酸；

4-(N, N-ジメチルアミノ)-1-ヒドロキシブチリデン-1, 1-ビスホ

(5)

スホン酸；

3-アミノ-1-ヒドロキシプロピリデン-1， 1-ビスホスホン酸；

3-(N， N-ジメチルアミノ)-1-ヒドロキシプロピリデン-1， 1-ビスホスホン酸；

1-ヒドロキシ-3-(N-メチル-N-ペンチルアミノ)プロピリデン-1，
1-ビスホスホン酸；

1-ヒドロキシ-2-[3-ピリジル]エチリデン-1， 1-

ビスホスホン酸；および

4-(ヒドロキシメチレン-1， 1-ビスホスホン酸)ピペリジン；

あるいはそれらの製薬学的に許容しうる塩。

ビスホスホン酸の調製のための方法は、たとえば米国特許第3， 962， 432号；米国特許第4， 054， 598号；米国特許第4， 267， 108号；米国特許第4， 327， 039号；米国特許第4， 407， 761号；米国特許第4， 621， 077号；米国特許第4， 624， 947号；米国特許第4， 746， 654号；米国特許第4， 922， 077号；およびEPO特許公開第0， 252， 504号の中に見られる。特に、4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン-1， 1-ビスホスホン酸および4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン-1， 1-ビスホスホン酸三水和一ナトリウム塩の調製のための方法は、各々米国特許第4， 407， 761号と米国特許第4， 922， 077号の中に見られる。

ビスホスホン酸の製薬学的に許容しうる塩も本発明において使用できる。ビスホスホン酸の塩基性塩の例は、アンモニウム塩、カリウム塩やナトリウム塩（一、二および三ナトリウム塩

を含む）のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩やマグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミン塩のような有機塩基を持つ塩、N-メチル-D-グルカミン、ならびにアルギニン、リシン等のようなアミノ酸を持つ塩を含む。無毒性の製薬学的に許容しうる塩が好ましい。かかる塩は、米国特許第4， 922， 077号におけるような当該技術において既知の方法によって調

(6)

製できる。

本発明においては、ビスホスホン酸は4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン-1, 1-ビスホスホン酸であることが好ましい。ビスホスホン酸が、4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン-1, 1-ビスホスホン酸のナトリウム塩、特に4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン-1, 1-ビスホスホン酸三水和一ナトリウム塩であることがより一層好ましい。

本発明の新規方法および製剤において有効成分として使用しうるアンドロゲンの例は、ダナゾール、5 α -ジヒドロテストステロン、テストステロン、ナンドロロンデカノエート、メチルテストステロン、メタアンドロステノロン、スタノゾロール、フルオキシメステロン、オキシメトロン、オキサンドロロン、オキシメトール、ノルエタンドロロン、エチルエストラノール、

4-アンドロステン-19-アル-3, 17-ジオン、19-ノルテストステロン、ノルエタンドロン、ノルエチステロン、デヒドロエピアンドロステロン、硫酸エピアンドロステロン、アンドロステンジオンおよびアンドロステンジオール、プロピオン酸テストステロン、テストステロンシピオネート、ならびにエナント酸テストステロン、好ましくはテストステロンを含むが、これらに限定されない。

ビスホスホン酸とアンドロゲン物質は、本発明のもうひとつの局面を成す、単一投与形態に配合して投与するか、あるいは別個の単位としてほぼ同時に投与することができる。いずれの投与方法においても、有効成分は単独薬剤として投与される場合と同じ用量で供給される。ビスホスホン酸の場合は、2.5-100 mg/日の経口用量が適切である。予防的には、約2.5-約10 mg/日、特に約5 mg/日の用量を用いるべきである。骨吸収に関わる骨疾患の治療のためには、約5-20 mg/日の一日用量、特に約10 mg/日の一日用量が使用できる。アンドロゲン成分の場合には、当該アンドロゲンの効力に応じて、約0.1-100 mg/日、好ましくは約0.1-10 mg/日の用量が勧められる。

本発明の組合せでは、ビスホスホン酸とアンドロゲン物質を別個にあるいは配

(7)

合して投与することができる。さらに、ひとつの要素の投与は、他方の薬剤の投与前、他方の物質の投与と同時、あるいは他方の物質の投与後のいずれでもよい。

本発明の組合せの有効成分は、経口、非経口（たとえば筋肉内、腹腔内、静脈内あるいは皮下注射、あるいはインプラント）、経鼻、経膈、経直腸、舌下、あるいは局所投与経路によって投与することができ、また単独であるいは一緒に、各々の投与経路に適した従来の無毒性の製薬学的に許容しうる担体、アジュバントおよび賦形剤を含む適当な投与単位剤型に製剤することができる。

本発明の化合物の投与のための製薬組成物は、好都合に投与単位形態にすることができ、製薬技術において周知の方法のいずれかによって調製できる。すべての方法が、有効成分を、ひとつまたはそれ以上の補助成分を構成する担体と一緒にする段階を含む。一般に、製薬組成物は、有効成分を液状担体あるいは微細に分割された固形担体あるいはその両方と均一且つ緊密に一緒にし、その後必要に応じて、生成物を所望する剤型に成形することによって調製される。製薬組成物において、有効成

分は、疾患の過程あるいは状態に所望する効果をもたらすのに十分な量で含まれる。

経口投与に適した有効成分を含む製薬組成物は、各々があらかじめ定められた量の有効成分を含有する、硬あるいは軟カプセル、錠剤、トローチあるいはロゼンジのような個別単位の形態；分散性粉末あるいは顆粒の形態；水性液体あるいは非水性液体中の溶液あるいは懸濁液の形態；シロップあるいはエリキシルの形態；あるいは水中油型乳剤または油中水型乳剤の形態をとりうる。経口用途を意図した組成物は、製薬組成物の製造のための技術に既知の何らかの方法に従って調製することができ、そのような組成物は、製薬学的に洗練された味のよい製剤を提供するために、甘味料、香味料、着色剤および防腐剤から成る群から選択されるひとつまたはそれ以上の物質を含みうる。

経口投与のための固形投与形態は、カプセル、錠剤、丸剤、粉末および顆粒を含む。そのような固形投与形態では、有効成分を、ショ糖、乳糖、あるいはデン

(8)

プンのような少なくともひとつの製薬学的に許容しうる不活性担体と混合する。そのような投与形態は同時に、通常慣例がそうであるように、不活性希釈剤以外の追加物質、たとえばステアリン酸マグネシウムのよ

うな潤滑剤を含むことができる。カプセル、錠剤および丸剤の場合は、投与形態は緩衝剤も含むことがある。

無毒性の製薬学的に許容しうる賦形剤と混合した有効成分を含有する錠剤は、既知の方法によっても製造することができる。使用する賦形剤は、たとえば（１）炭酸カルシウム、乳糖、リン酸カルシウムあるいはリン酸ナトリウムのような不活性希釈剤；（２）トウモロコシデンプンあるいはアルギン酸のような造粒剤および崩壊剤；（３）デンプン、ゼラチンあるいはアカシアのような結合剤；ならびに（４）ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸あるいは滑石のような潤滑剤でありうる。錠剤は被覆されていなくてもよく、あるいは胃腸管内での崩壊と吸収を遅らせ、それによってより長期間にわたる持続性作用を提供するために既知の手法によって被覆されていてもよい。たとえば、モノステアリン酸グリセリルあるいはジステアリン酸グリセリルのような時間遅延物質が使用できる。それらはまた、制御された放出のための浸透圧治療錠剤を形成するために、米国特許第4,256,108号；第4,160,452号；第4,265,874号に記述されている手法によって被覆することもできる。

一部の場合には、経口用の剤型は、有効成分が不活性固形希釈剤、たとえば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムあるいはカオリンと混合されている硬ゼラチンカプセルの形態をとりうる。それらはまた、有効成分が水性あるいは油性媒質、たとえば落花生油、パラフィン油、あるいはオリーブ油と混合されている軟ゼラチンカプセルの形態をとりうる。

経口投与のための液状投与形態は、当該技術において一般的に使用される、水のような不活性希釈剤を含有する、製薬学的に許容しうる乳剤、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルを含む。そのような不活性希釈剤に加えて、組成物はまた、湿潤剤、乳化剤および沈殿防止剤、甘味料、香味料、ならびに香料のよう

(9)

なアジュバントを含みうる。

水性懸濁液は通常、水性懸濁液の製造に適する賦形剤と混合した有効成分を含有する。そのような賦形剤は次のものでありうる：

1) カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアカシアゴムのような沈殿防止剤；

2) 次のようなものでありうる分散剤あるいは湿潤剤：

(a) レシチンのような天然に生じるホスファチド、

(b) 脂肪酸とアルキレンオキシドの縮合物、たとえばステアリン酸ポリオキシエチレン、(c) 長鎖脂肪アルコールとエチレンオキシドの縮合物、たとえばヘプタデカエチレンオキシセタノール、

(d) ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートのような、脂肪酸とヘキシトールから誘導される部分エステルとエチレンオキシドの縮合物、あるいは

(e) 脂肪酸と無水ヘキシトールから誘導される部分エステルとエチレンオキシドの縮合物、たとえばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート。

水性懸濁液はまた、ひとつまたはそれ以上の防腐剤、たとえばエチルあるいはn-プロピルp-ヒドロキシベンゾエート；ひとつまたはそれ以上の着色剤；ひとつまたはそれ以上の香味料；ならびにショ糖あるいはサッカリンのようひとつまたはそれ以上の甘味料も含みうる。

油性懸濁液は、有効成分を植物油、たとえば落花生油、オリーブ油、ゴマ油あるいはヤシ油中に懸濁するか、あるいはパラ

フィン油のような鉱油中に懸濁することによって製剤できる。油性懸濁液は増粘剤、たとえば蜜ろう、固形パラフィンあるいはセチルアルコールを含みうる。味のよい経口製剤を提供するために甘味料および香味料を添加することができる。これらの組成物は、アスコルビン酸のような抗酸化剤を加えることによって調製できる。

分散性粉末および顆粒は水性懸濁液の調製に適する。それらは、分散剤あるい

(10)

は湿潤剤、沈殿防止剤およびひとつまたはそれ以上の防腐剤と混合した有効成分を提供する。適当な分散剤あるいは湿潤剤および沈殿防止剤の例は既に上述したものである。付加的な賦形剤、たとえば上述した甘味料、香味料および着色剤も存在しうる。

本発明の製薬組成物はまた、水中油型乳剤の形態をとりうる。油相は、オリーブ油あるいは落花生油のような植物油、あるいはパラフィン油のような鉱油、あるいはそれらの混合物である。適当な乳化剤は、(1) アカシアゴムやトラガカントゴムのような天然に生じるゴム、(2) 大豆やレシチンのような天然に生じるホスファチド、(3) 脂肪酸と無水ヘキシトールから誘導されるエステルあるいは部分エステル、たとえばソルビタン

モノオレエート、(4) エチレンオキシドと前記の部分エステルの縮合物、たとえばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートである。かかる乳剤は同時に甘味料および香味料も含みうる。

シロップおよびエリキシルは、甘味料、たとえばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールあるいはショ糖と共に製剤することができる。そのような製剤は、同時に粘滑剤、防腐剤および香味料、着色剤も含みうる。

当該製薬組成物は、滅菌注射用水性あるいは油性懸濁液あるいは溶液の形態をとりうる。懸濁液は、上述した適当な分散剤あるいは湿潤剤と沈殿防止剤を用いて既知の方法に従って製剤することができる。滅菌注射用製剤はまた、無毒性の非経口的に許容しうる希釈剤あるいは溶剤中の滅菌注射用溶液または懸濁液、たとえば1, 3-ブタンジオール中の溶液でもよい。用いることができる許容しうる賦形剤および溶剤には、水、リンガー液および等張塩化ナトリウム液がある。さらに、滅菌不揮発性油が溶剤あるいは懸濁媒質として慣例的に用いられる。このために、合成モノーあるいはジグリセリドを含めてどのような無刺激不揮発性油も使用できる。さらに、オレイン酸のよう

な脂肪酸も注射用製剤の調製において使用できる。

非経口投与のための本発明に従った製剤は、滅菌水溶液または非水溶液、懸濁

(11)

液、あるいは乳剤を含む。非水性溶剤あるいは賦形剤の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油やトウモロコシ油のような植物油、ゼラチン、ならびにエチルオレエートのような注射用有機エステルである。そのような投与形態は、同時に防腐剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤も含みうる。それらは、たとえば細菌除去フィルターを通しての濾過、滅菌薬を組成物に組み入れること、組成物を照射すること、あるいは組成物を加熱することによって滅菌することができる。それらはまた、使用の直前に滅菌水あるいは他の何らかの滅菌注射用媒質に溶解することができる滅菌固形組成物の形態で製造することもできる。

本発明の有効成分はまた、直腸投与のための坐剤の形態で投与することもできる。この組成物は、常温では固体であるが体温で液状となり、従って直腸で解けて薬剤を放出する適当な非刺激性賦形剤と薬剤を混合することによって調製できる。そのような物質はココアバターおよびポリエチレングリコールである。

経鼻あるいは舌下投与のための組成物も、当該技術において周知の標準的な賦形剤と共に調製される。

局所投与のためには、本発明の有効成分を、塗布剤あるいはローションのような液状あるいは半液状製剤；クリーム、軟膏、ゼリー、あるいは練り歯磨きを含めたペーストのような水中油型あるいは油中水型乳剤；あるいは点滴剤等のような溶液または懸濁液として製剤することができる。

本発明の製薬組成物および方法はさらに、上述した疾患状態の治療において通常適用される他の治療上活性化化合物、たとえばビタミンD₂およびD₃およびヒドロキシ化誘導体、たとえば1 α -ヒドロキシービタミンD₃、1 α -ヒドロキシービタミンD₂、1 α -25-ジヒドロキシービタミンD₃、1 α -25-ジヒドロキシービタミンD₂、カルシトニン（ヒト、ブタあるいはサケ）、ミトラマイシン、フッ化ナトリウム、ならびにアセチルサリチル酸、インドメタシン、ナプロシンおよびチメガジンのような非ステロイド系抗炎症薬も含みうる。

本発明の製剤中の有効成分の量は様々である。しかし、錠剤のような投与単位が特定の骨吸収疾患の予防あるいは治療において投与される量の有効成分を含有

(12)

することは都合がよい。そ

れ故、2.5mg、5.0mgおよび10mgのビスホスホン酸と、各々0.125-2.5mg、0.25-5.0mgおよび0.5-10mgのアンドロゲンを含む製剤が適切であろう。

実施例

アレトロネートとアントロゲンを含む製剤

成分	錠剤当り	錠剤 4,000 錠当り
アレトロネート	6.55mg	26.2g
(三水和一ナトリウム塩)		
アントロゲン	0.25-5mg	1-20g
無水乳糖、NF	110.45mg	441.8g
微結晶性セルロース、NF	80.0mg	320.0g
ステアリン酸マグネシウム	1.00mg	4.0g
極微粉末、NF		
クロスカルメロースナトリウム	2.00mg	8.0g

NF、A型

有効成分（錠剤当り5.0mgのビスホスホネート無水遊離酸に相当する）を1/3の微結晶性セルロースおよび1/2の無水乳糖と、リボンブレンダーにおいて20rpmで5分間前

混合する。前混合物に残りの2/3の微結晶性セルロースと残りの1/2の無水乳糖を加え、20rpmで10分間混合する。混合した粉末にクロスカルメロースナトリウムを加え、20rpmで5分間混合する。最後に混合物にステアリン酸マグネシウムを加え、それを90メッシュスクリーンに通して、20rpmで

(13)

さらに5分間混合する。潤滑化した混合物を圧縮して、アレンドロネート無水遊離酸5mgとアンドロゲン0.25-5mg当量を含む錠剤を生成する。

(14)

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US97/21306

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(6) : A61K 31/36, 31/56. US CL : 514/106, 108, 171. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/106, 108, 171. Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) APS search terms: testosterone, bisphosphonate?, alendronate and bone.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5,284,841 A (CHU et al.) 08 February 1994, col. 47, line 21 to col. 48, line 27.	1-15
Y	US 5,547,685 A (CULLINAN) 20 August 1996, col.2, line 62, to col.3, line 4.	1-15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 JANUARY 1998		Date of mailing of the international search report 06 MAR 1998
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer THEODORE J. CRIARIS Telephone No. (703) 305-4233

フロントページの続き

- (31) 優先権主張番号 9700697.7
(32) 優先日 平成9年1月15日(1997. 1. 15)
(33) 優先権主張国 イギリス(GB)
(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, ID, IL, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU
(72) 発明者 ロダン, ギデオ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
07065、ローウェイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126
(72) 発明者 原田 俊一
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
07065、ローウェイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126